

PEKKA MÄENPÄÄ

ALKOHOLIN VAIKUTUS MAKSAN AINEENVAIHDUNTAAN

Joutuessaan elimistöön vaikuttaa alkoholi kahdella periaatteella toisistaan eroavalla tavalla. Ensinnäkin sillä on keskushermostoon tunnettu farmakologinen vaikutuksensa, johon alkoholin yleinen käyttö perustuu. Toinen alkoholin vaikutustapa johtuu siitä, että se on — poiketen tässä suhteessa monesta muusta keskushermostoon samantapaisesti vaikuttavasta aineesta — hyvä metaboliitti, joka palaa elimistössä vedeksi ja hiilidioksidiksi luovuttaen energiaa elimistön käyttöön. Samalla tapahtuu elimistössä aineenvaihdunnallisia muutoksia, etenkin maksassa, joka, kuten tunnettua, on keskeinen elin alkoholin aineenvaihdunnassa. Äkillinen alkoholin nauttiminen saa aikaan maksassa muutoksia, jotka ovat luonteeltaan reversiibeileitä. Pitkäaikaisen alkoholinkäytön yhteydessä tavataan toisaalta

maksan toiminnan huonontumista; alkuvaiheessa kehittyä rasvamaksa, myöhemmin maksakirroosi, joka on aina irreversiibeli kudostuutos. Etsittäessä syitä näihin etenkin rasva-aineenvaihdunnassa havaittuihin muutoksiin on yleensä korostettu kroonisesti alkoholia käyttävien normaalia vähäisempää tavallisen ravinnon nauttimista ja erityisesti lipotrooppisten aineiden, kuten koliinin ja metioniinin puutteellista saantia. Viime vuosina on kuitenkin kiinnitetty yhä enemmän huomiota siihen, että alkoholilla itsessään on huomattava vaikutus aineenvaihduntaan ja alkoholin oma osuus maksavaurioiden etiologiassa on siten korostunut. Seuraavassa pyritään luomaan lyhyt katsaus niihin aineenvaihdunnallisiin muutoksiin, joita alkoholi maksassa aiheuttaa.

Alkoholin vaiheet elimistössä ja niihin osallistuvat reaktiot ovat olleet ahkeran tutkimuksen kohteina viime vuosikymmeninä ja tietoja niistä onkin kertynyt melko run-

Perustuu Suomen Fysiologiyhdistyksen kokouksessa 4. 5. 1964 pidettyyn esitelmään.

saasti. Alkoholin resorptiosta osa tapahtuu mahalaukusta, mutta pääosa kuitenkin ohutsuolesta. Resorptionopeus vaihtelee riippuen mm. mahassa olevan ruoan määrästä, alkoholiliuoksen väkevyydestä ym. tekijöistä. Resorboituneesta määrästä poistuu 2—10 % munuaisten ja keuhkojen kautta. Loppu hapettuu elimistössä vedeksi ja hiilidioksidiksi.

Yli 90 % alkoholin hapetuksesta tapahtuu maksassa, joten tällä elimellä on keskeinen sija alkoholin aineenvaihdunnassa. Kun lisäksi muistetaan, että maksan osuus koko elimistön hapenkulutuksesta on noin 25 %, käy selväksi, että alkoholi tätä kautta vaikuttaa myös koko elimistön energiatalouteen. Alkoholin hapetus elimistössä tapahtuu tavallaan kahdessa vaiheessa. Maksassa alkoholi hapettuu etikkahappoasteeliksi ja etikkahappo kulkeutuu veren mukana perifeerisiin kudoksiin, ennen kaikkea lihaksiin hapettuakseen siellä edelleen vedeksi ja hiilidioksidiksi. Alkoholin hapettumisnopeus maksassa on alle 10 mg-%:n verikonsentraatioilla eksponentiaalinen, mutta suuremmilla alkoholikonsentraatioilla se on lineaarinen eli toisin sanoen vakio, johtuen siitä, että entsyymi (alkoholidehydrogenaasi) tulee tällöin kyllästetyksi substraattillaan (alkoholilla).

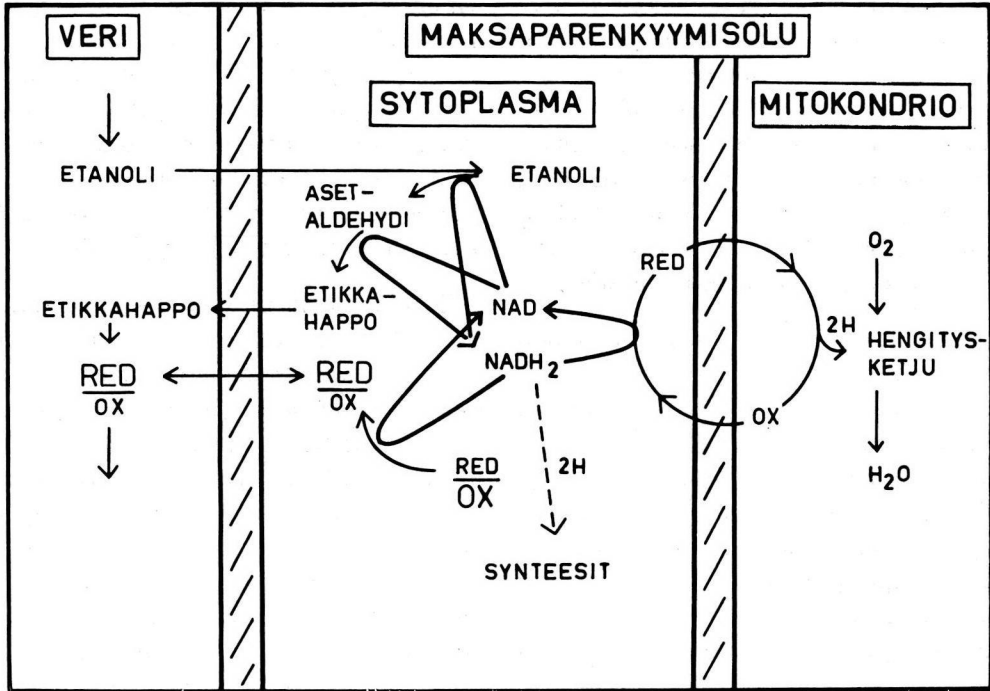
Tutkittaessa alkoholin aineenvaihduntaa on käytetty hyväksi radioaktiivisia isotooppeja, pääasiassa hiili-14:ta, jolla alkoholimolekyylissä voidaan vaihtoehtoisesti merkitä eri hiiliatomeja. Arvokkaita tietoja on saatu perfuusiokokeilla, jolloin on perfusoitu tavallisesti rotan maksaa. Tällöin maksan ollessa erotettu muun elimistön vaikutuksilta saadaan kuva pelkästään maksassa tapahtuvista reaktioista. Käytettäessä keinokeinoista perfuusiomediumia, joka tavallisesti valmistetaan lisäämällä isotoniiseen suolaliuokseen naudan punasoluja ja albumiinia, saadaan eliminoiduksi mm. veressä vaihtelevasti esiintyvien hormonien

vaikutus. Toisaalta perfuusiokokeissa tulee eliminoiduksi myös perifeeristen kudosten osuus substraattien akseptoreina.

Ensimmäinen vaihe alkoholin aineenvaihdunnassa on sen hapettuminen asetaldehydiksi. Reaktiota katalysoi alkoholidehydrogenaasi, entsyymi, jonka aktiviteetista noin 85 % sijaitsee sytoplasman partikkelivapaassa osassa. Entsyymiaktiviteettia on maksan lisäksi tavattu mm. munuaisista ja suolen seinämästä. Seuraavassa vaiheessa asetaldehydi hapettuu etikkahapoksi asetaldehydidehydrogenaasin katalysoimassa reaktiossa. Asetaldehydin muodostuminen alkoholista on hitaampi reaktio kuin asetaldehydin edelleen hapettuminen ja se onkin nopeutta rajoittava reaktio alkoholin aineenvaihdunnassa.

Vapaa etikkahappo on lähes ainoa metaboliitti, jota alkoholista maksassa syntyy. Tämän ovat todenneet sekä Lundquist ja hänen työtoverinsa ihmisillä *in vivo* suorittamissaan kokeissa käyttämällä hyväkseni maksakatetrisaatiota että Forsander ja hänen työtoverinsa maksaperfuusiokokeilla. Jälkimmäinen koejärjestely tarjoaa sen edun, että etikkahappo saadaan lähes kvantitatiivisesti määritetyksi perfuusiomediumista, kun taas *in vivo* ei akkumuloitumista vereen tapahdu johtuen etikkahapon nopeasta palamisesta maksan ulkopuolisissa kudoksissa. Etikkahapon lisäksi alkoholista peräisin olevia hiiliatomeja on tavattu mm. maksan rasvahapoista, glyserolista, kolesterolista, glykogeenista ja proteiineista.

Kuvassa 1 näemme kaavamaisesti alkoholin hapettumisen maksasolussa ja sen vaikutukset maksasolun aineenvaihduntaan. Kummassakin alkuvaiheen reaktiossa, asetaldehydin ja etikkahapon muodostumisessa, toimii koentsyyminä nikotinamidiadeniinidinukleotidi — NAD, josta tällöin muodostuu NADH₂:ta. Räjähän ja Ouran tutkimusten mukaan NADH₂/NAD-suhde nousee



Kuva 1. Kaavakuva alkoholin hapettumisesta maksasolussa ja sen vaikutuksista maksasolun aineenvaihduntaan

maksassa alkoholin hapettuessa. Mainitun suhteen nousu ja NADH₂:n keräytyminen maksasoluun välillisesti taas aiheuttavat monet niistä muutoksista, joita maksan aineenvaihdunnassa on havaittu alkoholin paluessa siellä. Hohorst ja hänen työtoverinsa ovat nimittäin osoittaneet, että mitokondrioiden ulkopuolisen sytoplasman NADH₂/NAD-suhteen muuttuessa muuttuu samalla koko hapetus-pelkistys- eli "redox"-tasapaino samassa solun osassa. Tämä havaitaan parhaiten maitohappo/palorypälehapo-suhteen nousuna maksakudoksessa.

NADH₂:sta osa vetyä hapetetaan mitokondrioissa sytokromisysteemin kautta vedeksi. Useat tutkimukset viittaavat siihen, että hapenkulutus pysyy maksakudoksessa likimain entisellä tasollaan huolimatta alko-

holin lisäyksestä. Koska on laskettu, että maksa tällöin saa energiastaan noin 75 % alkoholista, täytyy silloin muiden substraattien hapetuksen vastaavasti pienentyä. Forsander ja hänen työtoverinsa ovatkin todenneet, että hiilidioksidituotto laskee lähes nollaan perfusoidussa maksassa alkoholia lisättäessä. Tämä lienee seuraus sitruunahappokierron inhiboimisesta; toiselta puolen samaan suuntaan saattaa vaikuttaa myös esim. rasvahappojen kiihtynyt synteesi. Täten siis maksan energiataloudessa tapahtunut muutos ei ole kvantitatiivinen vaan kvalitatiivinen alkoholin tullessa pääasialliseksi energialähteeksi. Näiden reaktiomekanismien regulaatiota muuttavana tekijänä on ajateltu olevan edellä mainitun NADH₂/NAD-suhteen nousun sekä ent-

syymien kilpailun NAD:sta, jolloin ensisijaisesti hapettuu se substraatti, jonka dehydrogenaasilla on suurin affiniteetti NAD:hen. Vedyn siirtyminen NADH_2 :sta mitokondrioihin tapahtunee eräiden kalvojen läpi permeoituvien substraattiparien, kuten α -glyserofosfaatti-dioksiasetonifosfaatti, avulla, sillä mitokondrioiden membraanit läpäisevät hyvin huonosti NADH_2 :ta.

Muuttunutta hapetus-pelkistystasapainoa maksakudoksessa voidaan tutkia paitsi mittaamalla maksakudoksesta e.m. suhteita, myös mittaamalla verestä eräiden solusta vereen helposti diffundoituvien substraattiparien suhteita. Tällaisia ovat esim. maitohappo-palorypalehappo ja β -oksivoihappo-asetetikkahappo, joista edellisen on esitetty kuvaavan mitokondrioiden ulkopuolisen sytoplasman ja jälkimmäisen mitokondrioiden hapetus-pelkistystasapainoa. Perfuusiokokeissa havaintojen teko on erityisen helppoa, koska perfuusiomediumiin tapahtuu substraattien keräytymistä, mutta muutoksien toteamiseen *in vivo* on paras keino maksakatetrisaatio, jolloin maksan ulkopuolisten kudosten edellä mainittuja tasapainoja muuttava vaikutus jää mahdollisimman vähiin.

Muina muuttuneen hapetus-pelkistystasapainon ilmentyminä maksassa voitaisiin mainita galaktoosin aineenvaihdunnan inhiboituminen ja pienentynyt glukoneogeneesi alkoholin palaessa. NADH_2 :n on tutkimuksissa todettu inhiboivan uridiinidifosfaattigalaktoosi-4-epimeraasia, entsyymiä, jonka toiminta on välttämätön galaktoosi-1-fosfaatin muuttumiselle glukooosi-1-fosfaatiksi ja joutumiselle siten glukosyyhdisteiden aineenvaihduntaketjuun. NADH_2 inhiboi myös glutamiinihappodehydrogenaasia, jolloin aminohappojen deaminoituminen ja siitä johtuen myös glukoneogeneesi aminohapoista pienenee. Pienentynyt glukoneogeneesi vaikuttaa osaltaan hypoglykemian

syntyyn, jota silloin tällöin tavataan välittömästi alkoholin nauttimisen jälkeen. Tällöin ovat kysymyksessä tavallisesti paastonneet henkilöt, joilla maksan glykogeenivarastot ovat tästä johtuen jo ennestään pienentyneet. Kun nyt alkoholin vaikutuksesta lisäksi glukoneogeneesi pienenee, on seurauksena veressä havaittava hypoglykemia.

Eläinkokeissa on toistuvasti osoitettu, että kohtalaisten tai suurten alkoholimäärien nauttiminen aiheuttaa koe-eläimissä äkillisen rasvamaksan syntymisen. Syitä tähän rasva-aineenvaihdunnan muuttumiseen on ilmeisesti useita, joista monet ovat vielä hyvin huonosti tunnetut. Osa on alkoholin primäärisesti aiheuttamia, osa taas sekundäärisiä, alkoholin aineenvaihdunnassa aikaansaamista muutoksista johtuvia. Vaikka eri syiden keskinäinen tärkeysjärjestys onkin vielä selvittämättä, voitaneen kuitenkin todeta, että ainakin seuraavien mekanismien on esitetty aiheuttavan rasvan keräytymistä maksaan alkoholin vaikutuksesta: lisääntynyt rasvahappojen mobilisaatio perifeerisistä rasvakudoksista, lisääntynyt rasvahappojen esteröityminen triglyserideiksi esim. fosfolipideihin verraten, lisääntynyt rasvahappojen synteesi ja pienentynyt rasvahappojen hapetus maksassa sekä vähentynyt triglyseridien irtautuminen maksasta vereen.

Yhteenvetona voitaisiin vielä luetella tärkeimmät havainnot maksan aineenvaihdunnasta alkoholin hapettuessa elimistössä.

- hapenkulutus ei muutu
- NADH_2/NAD -suhde nousee maksasoluissa ja maksasolujen hapetus-pelkistystasapaino muuttuu pelkistyneeseen suuntaan
- sitruunahappokierto inhiboituu
- rasva-aineenvaihdunnassa useita muutoksia, jotka johtavat rasvan keräytymiseen maksasoluihin.

Vaikka tietoja jo onkin kertynyt koko joukko, paljon on vielä selvittämättä. Eri-tyisesti solun sisäisten säätelymekanismien ja rasva-aineenvaihdunnan muutosten selvittely varsinkin pitkäaikaisen alkoholin nauttimisen yhteydessä tarjoavat vielä laajan työkentän tutkijoille. Samalla myös näköpiirimme maksasairauksien etiologiasta laajenee.

Kirjallisuus

- Forsander, O. A., Räihä, N., Salaspuro, M. & Mäenpää, P.: Influence of ethanol on the liver metabolism of fed and starved rats. *Biochem. J.* **94**, 259—265 (1965).
- Hohorst, H. J., Kreutz, F. H. & Reim, M.: Steady state equilibria of some DPN-linked reactions and the oxidation/reduction state of the DPN/DPNH system in the cytoplasmatic compartment of liver cells *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **4**, 159—162 (1961).
- Isselbacher, K. J. & Greenberger, N. J.: Metabolic effects of alcohol on the liver. *New Engl. J. Med.* **270**, 351—356, 402—410 (1964).
- Lieber, C. S. & Davidson, C. S.: Some metabolic effects of ethyl alcohol. *Am. J. Med.* **33**, 319—327 (1962).
- Lundquist, F., Tygstrup, N., Winkler, K., Mellemgaard, K. & Munck-Petersen, S.: Ethanol metabolism and production of free acetate in the human liver. *J. Clin. Invest.* **41**, 955—961 (1962).
- Räihä, N. C. R. & Oura, E.: Effects of ethanol oxidation on levels of pyridine nucleotides in liver and yeast. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **109**, 908—910 (1962).

Alkon Keskuslaboratorio